

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Korean Patent Application 92-17571  
(with certified English translation)



TRANSPERFECT | TRANSLATIONS

City of New York, State of New York, County of New York

I, Terence Seow, hereby certify that the following is, to the best of my knowledge and belief, a true and accurate translation from Korean to English of the patent application entitled "New Pharmaceutical for Oral Ingestion of Omeprazole."

ATLANTA  
BOSTON  
BRUSSELS  
CHICAGO  
DALLAS  
DETROIT  
FRANKFURT  
HOUSTON  
LONDON  
LOS ANGELES  
MIAMI  
MINNEAPOLIS  
NEW YORK  
PARIS  
SAN ANTONIO  
SAN DIEGO  
SAN FRANCISCO  
SEATTLE  
WASHINGTON DC

Terence Seow

Sworn to before me this

17<sup>th</sup> day of July, 2001

Signature, Notary Public

PAUL D. BALSTON  
Notary Public, State of New York  
No. 0186023867  
Qualified in Queens County  
Commission Expires May 3, 2003

Stamp, Notary Public

For use by receptionist		For use by Examiner of Form	Person Assigned	Examiner		
Petition for Examination of Application						
Petitioner	Name	Chong Kun Dang, Limited Liability Corporation (Yungdong Son, Chief Executive Officer)				
	Relation to Subject Matter	Applicant	Telephone Number			
	Address	410 Shindorim-dong, Goro-goo, Seoul				
Attorneys	Name	Gyunghan Son	Attorney Code	377 -> G 065		
	Name	Gwunhi Yi	Attorney Code	570 -> H 342		
	Name	Jongwan Su	Attorney Code	598 -> G 077		
	Address	39-1 Susomoon-dong, Joong-goo, Seoul	Telephone Number	755-1177		
Application Number		Patent Application No.	Date of Application	9/26/1992		
Title of the Invention		New Pharmaceutical for Oral Ingestion of Omeprazole				
Fees for Examination of Petition	Basis of Calculation	Initial Application (9/26/1992)	Amendment ( . . . )	Amendment ( . . . )	Amendment ( . . . )	
	Last Assigned Number	6				
	Number of Items Petitioned for	6				
	Number of Independent Items	1	Deletions	Additions	Deletions	Additions
	Number of Dependent Items					
Fee for Petition	106,000 won					
Petition is made as above pursuant to the provisions of Article 60 of the Patent Law.  September 26, 1992 Petitioner (Attorney): Gyunghan Son, Patent Attorney [seal] Gwunhi Yi, Patent Attorney [seal] Jongwan Su, Patent Attorney [seal]  358  To the Director of the Patent Office						

Detailed Statement

1. Title of the Invention

New Oral Omeprazole Pharmaceutical

2. Detailed Explanation of the Invention

This invention concerns a new oral pharmaceutical containing omeprazole and omeprazole salts and its method of manufacture.

Omeprazole is useful in the treatment of digestive ulcers including stomach ulcer, gastritis, and duodenal ulcer, because of its effect of inhibiting the secretion of stomach acids and protecting stomach and intestinal cells in animals and humans.

However, though noted as a pharmaceutical for digestive ulcers, replacing water-soluble histamine  $H_2$  receptor antagonists like cimetidine and ranitidine, and stable in alkaline conditions, omeprazole has the shortcoming of easy decomposition and transformation in acidic or neutral conditions.

359

Examiner [stamp]

13 - 1

Such decomposition of omeprazole is catalyzed by acidic compounds and is affected by moisture or organic solvents. Therefore the desirable manner of ingesting omeprazole is to cover it with an enteric coat that protects omeprazole from acidic gastric juices. Also research in human pharmacology has disclosed that the rate of omeprazole release from its dosage form has an effect on the total omeprazole absorption rate in the general circulatory system. (Pages 113-120, Scand. J. Gastroenterology 1985: 20 (suppl. 108)). An omeprazole dosage form with perfect bioavailability should release its effective components promptly in the upper part of the small intestines.

Korean Published Patent No. 91-4579 describes omeprazole preparations, which are made by first forming cores composed of acid-unstable omeprazole and stabilizing alkaline substances, then coating the afore-said core with a non-acid sub-coat to avoid decomposition by either direct or indirect contact with the mildly acidic enteric coating material, and then applying the enteric coating.

But the omeprazole preparations made by the method described above are encapsulated after going through a complicated process, namely, combining, assembling, and granulating mixtures of omeprazole and additives into pellets, which are then subjected to the drying and particle selection process before they receive a preliminary sub-coat, on top of which a second coating is applied as the enteric coating.

360

Examiner [stamp]

13 - 2

Consequently, not only was the manufacturing process extended but the time it took was long, with the additional disadvantage of large losses (usual recovery rate was about 70 - 80%) at the time of particle selection after drying.

To solve the abovementioned problems, the present inventors used amino acids with positive ions (zwitterions) as omeprazole-stabilizing alkaline reacting components. Contrary to the use of a small quantity (a molar ratio of approximately 0.07 - 0.08 to omeprazole) of sodium biphosphate as alkaline reacting component in the previous technology of Korean Published Patent No. 91-4579, this invention uses small to sufficiently excessive quantities of amino acids, which are safe to the human body, effecting the speedy release of omeprazole containing cores and a high degree of stability.

Moreover, use of a sufficiently excessive quantity (a molar ratio of about 15 - 25 to omeprazole) of amino acids brings about sufficient stability during the effective period without having a sub-coat of non-acid material on the core. However, if a sufficiently excessive quantity of omeprazole is not used, a sub-coat must be provided before the enteric coat is applied, because an enteric coat without a sub-coat has a lower stability than an enteric coat with a non-acid sub-coat. Consequently, this invention has been arrived at by the discovery of the fact that, with only a single coat, its manufacturing process and time are shorter, recovery rate higher (95% or more) compared to the previous method (Korean Published Patent No. 91-4579) [handwritten:] *astra* [transliteration], and stability conspicuously superior to the Korean Published Patent No. 91-4579.

361

Examiner [stamp]

13 - 3

Under this invention, omeprazole preparations in tablet, pellet, or capsule form are made by subjecting omeprazole and amino acids of various basic percentages to suitable treatments like solid dispersion, spray-drying, or compression, for example, and mixing them with suitable extenders, disintegrants, binders, lubricants, and the like. To these the enteric coat has been applied without a sub-coat.

Under this invention the enteric coat is applied by using either organic solvents or water as solvents. Use of organic solvents can cause problems in stability since both omeprazole and the enteric coating material dissolve in organic solvents and there is a high probability of mutual contact depending on work conditions, and the general organic solvent coating method lowers stability by degrading omeprazole. Moreover, the high solubility of omeprazole in organic solvents can cause gaps if a single enteric coat is provided, resulting in uneven coating and requiring a long coating period. Nor can we exclude the possibility of solvents remaining. But because of omeprazole's extreme insolubility in water, use of water as solvent makes the coating process stable and demonstrates a conspicuously superior stability compared to the use of organic solvents.

The amino acids used in this invention are amino acids with basic salts such as L-arginine, L-lysine and its calcium bases, hydro lysine, and histidine.

362

Examiner [stamp]

13 - 4



The purpose of this invention is to provide a new dosage form of omeprazole which is resistant to dissolution in acidic solvents but dissolves rapidly in neutral or alkaline solvents and has a superior stability for long-term storage.

The following execution examples explain this invention in detail but the scope of petition is not limited to the execution examples.

Execution Example 1.

A solution of 10 g of omeprazole in 1 L of ethanol was mixed with a solution of 100 g of L-arginine in 700 ml of purified water. This liquid was sufficiently dried at a temperature of 30 - 32 degrees Celsius in a suitable evaporation drying device, obtaining a composite of omeprazole and L-arginine.

Execution Example 2.

A mixture of 10 g of omeprazole and 100 g of L-arginine was compression-crushed in a pulverizer, obtaining a composite of omeprazole and L-arginine.

Execution Example 3.

Using the composites obtained in Execution Examples 1 or 2, tablets were made by mixing the following ingredients in the proportions of

Rx.	omeprazole	20 mg
	L-arginine	200 mg
	sodium lauryl sulfate	4 mg
	microcrystalline cellulose	6 mg

363

Examiner [stamp]

13 - 5

hydroxypropyl cellulose  
talc

15 mg  
5 mg

for a total weight of 250 mg per tablet.

Execution Example 4.

Using the composites obtained in Execution Examples 1 or 2 tablets were made by mixing the following ingredients in the proportions of

Rx.	omeprazole	20 mg
	L-arginine	200 mg
	sodium lauryl sulfate	4 mg
	mannitol	50 mg
	corn starch	4 mg
	magnesium stearate	4 mg

for a total weight of 282 mg per tablet.

Execution Example 5.

Using the composites obtained in Execution Examples 1 or 2 tablets were made mixing the following ingredients in the proportions of

Rx.	omeprazole	20 mg
	L-arginine	200 mg
	sodium lauryl sulfate	4 mg
	corn starch	40 mg
	magnesium stearate	1 mg
	talcum	9 mg
	colloidal silicon dioxide	5 mg

for a total weight of 279 mg per tablet.

Execution Example 6.

Using the composites obtained in Execution Examples 1 or 2

364

Examiner (stamp)

13 - 6

a mixture of the following ingredients in the proportions of

Rx.	omeprazole	20 mg
	L-arginine	200 mg
	sodium lauryl sulfate	4 mg
	microcrystalline cellulose	6 mg
	mannitol	10 mg
	colloidal silicon dioxide	10 mg

were encased in capsules, 250 mg per capsule.

#### Execution Example 7.

Using the composites obtained in Execution Examples 1 or 2 a mixture of the following ingredients in the proportions of

Rx.	omeprazole	20 mg
	L-arginine	200 mg
	sodium lauryl sulfate	4 mg
	microcrystalline cellulose	6 mg
	mannitol	10 mg
	hydroxypropyl cellulose	15 mg

was made into pellets.

#### Execution Example 8.

The tablets made in Execution Example 3 were used. An enteric coating liquid was made by mixing the following ingredients in the proportions of

Rx.	Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate	7%
	cetanol	0.4%
	acetone	62%
	ethanol	30.6%

and applied as enteric coating to the tablet of Execution Example 3.

365

13 - 7

### Execution Example 9.

Capsules made in Execution Example 6 were used. An enteric coating liquid was made by mixing the following ingredients in the proportions of

Rx.	hydroxypropyl methyl cellulose phthalate	7.6%
	glycerin fat acid ester	0.8%
	ethanol	45.8%
	dichloro ethane	45.8%

and applied as enteric coating to the capsule of Execution Example 6.

### Execution Example 10.

Tablets made in Execution Examples 4 or 5 were used. An enteric coating liquid was made mixing the following ingredients in the proportions of

Rx.	hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate	10%
	triethyl citrate	2%
	talcum	3%
	purified water	84.2%

and applied as enteric coating to the tablets of Execution Examples 4 and 5.

### Execution Example 11.

An enteric coating liquid was made mixing the following in the proportions of

Rx.	Eudragit L30D	16.5%
	talcum	4%
	polywax 6000	16%
	purified water	79.5%

and applied as enteric coat to the pellets of Execution Example 7.

366

13 - 8

### Experimentation Example 1.

#### Stability Test I

1. Tested material: preparations made in Execution Example 10 above.
2. Experimental condition: left for 3 years at 30 degrees Celsius in a sealed bottle.
3. Method of experiment: At the end of the 3 years the container was opened and the quantity of omeprazole was evaluated and analyzed by HPLC.
4. Results: The omeprazole content of the preparation under this invention at the end of 3 years in afore-said conditions was 96% of the initial value and is judged to be sufficiently stable during ordinary storage periods.

#### Stability Test II

1. Tested materials: Preparations made in Execution Example 10 cited above and products marketed under Korean Published Patent No. 91-4579
2. Experimental condition: left unsealed for 2 months at 40 degrees Celsius in 75% relative humidity
3. Method of experiment: The container was opened every 15 days and the omeprazole quantity evaluated and analyzed by HPLC.
4. Results:

Table I : Stabilities of the following two tested materials compared after keeping them unsealed for 2 months at 40 degrees Celsius in 75% relative humidity.

Tested materials	Quantity of remaining omeprazole (%)			
	15 <sup>th</sup> day	30 <sup>th</sup> day	45 <sup>th</sup> day	60 <sup>th</sup> day
Preparations made under this invention	93.3	93.0	91.9	90.9
Products marketed under Korean Published Patent No. 91-4579	77.8	37.3	16.7	5.5

As clearly shown in Table I above, the preparations under this invention have demonstrated

a conspicuously higher stability than the currently marketed preparations. This means that the new products of this invention are conspicuously improved preparations.

### Experimentation Example 2.

#### Bioequivalence Tested

1. Tested materials: Preparations made in Execution Example 10 and products marketed under Korean Published Patent No. 91-4579
2. Experimental condition: healthy males, 25 - 35 years of age, weighing 64 - 75 kg
3. Method of ingestion and observation: Blood samples were taken 12 times over a period of 8 hours after oral ingestion of 40 mg of omeprazole and the concentration of omeprazole in the blood vessels was analyzed by HPLC.
4. Results of the Experiment

Parameters	Preparations under this invention	Products marketed under Korean Published Patent No. 91-4579
Highest concentration in blood C <sub>max</sub> (ng/ml)	973 +/- 483.41	928.55 +/- 498.50
Excretion constant K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.59 +/- 0.09	0.63 +/- 0.22
Absorption constant K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	1.08 +/- 0.35	0.97 +/- 0.11
Time to reach highest concentration in blood T <sub>max</sub> (hr)	1.27 +/- 0.18	1.33 +/- 0.28
AUC (ng. h/ml)	3902.36 +/- 2827.66	3681.60 +/- 2844.90

As may be ascertained from the above cited experiment results, bioequivalency between the preparations under this invention and products currently marketed under Korean Published Patent No. 91-4579 is shown to be maintained.

### 3. Scope of Patent Application

1. An omeprazole containing oral dosage form, characterized by covering with an enteric coat the core that contains omeprazole mixed with amino acids or alkaline salts of omeprazole.
2. In paragraph 1, the oral dosage form is characterized by the amino acids being composed of one or more amino acids from among L-arginine, L-lysine and its calcium salts, hydro lysine, and histidine.
3. In paragraph 1, the oral dosage form is characterized by the use of excessive quantities of amino acids at the molar ratio of 15 - 25 to omeprazole.
4. In paragraph 1, the oral dosage form is characterized by the enteric coat being composed of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, methacrylic acid/methacrylic acid methyl ester copolymers, or polyvinyl acetate phthalate.

369

13 - 11

5. In paragraph 4, the oral dosage form is characterized by the enteric coat being made with water as a solvent.

6. In paragraph 1, the oral dosage form is characterized by the enteric coat containing a plasticizer.

Applicant: Chong Kun Dang, Limited Liability Corporation

Attorneys: Gyunghan Son, Patent Attorney [seal]  
Gwunhi Yi [seal]  
Jongwan Su [seal]

370

13 - 12



Summary

This invention concerns new oral omeprazole preparations with the effect of inhibiting the secretion of stomach acid and protecting stomach and intestinal cells in humans and animals, the oral dosage forms containing omeprazole characterized by the enteric coat covering a core, which contains omeprazole mixed with amino acids or alkaline salts of omeprazole.

Applicant: Chong Kun Dang, Limited Liability Corporation

Attorneys: Gyunghan Han, Patent Attorney [seal]  
Gwunhi Ye [seal]  
Jongwan Su [seal]

371

13 - 13

검수인란		방식심사란	담	당	심	사	권

## 출원심사청구서

청구인	성명	주식회사 중근당 (대표이사: 손영동)						
	사건각의 관계	출원인		전화번호				
	주소	서울특별시 구로구 신도림동 410						
대리인	성명	손경한	대리인코드	377 → G 065				
	성명	이권희	대리인코드	570 → H 342				
	성명	서중완	대리인코드	598 → G 077				
	주소	서울특별시 중구 서소문동 39-1	전화번호	755-1177				
출원번호		특허출원제 호		출원일자	1992. 9. 26.			
달성의명칭		오메프리즐의 신규 경구용 약제						
심사	신출대상구분	최초출원 (1992.9.26.)	보정서 ( . . . )	보정서 ( . . . )	보정서 ( . . . )			
	외종번호	6						
	청구항수	6						
	독립항수	1	식제항	신설항	식제항	신설항	식제항	신설항
	종속항수	5						
청구료	106,000원							

특허법 제60조의 규정에 의하여 위와 같이 청구합니다.

1992 년 9 월 26 일

출원인 (대리인) 편리사 손 경 한

편리사 이 권 희

편리사 358 서 중 완

특 허 정 장 귀 하



## 명 세 서

### 1. 발명의 명칭

오메프라졸의 신규 경구용 약제

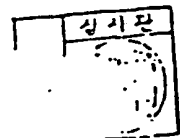
### 2. 발명의 상세한 설명

본 발명은 오메프라졸(omeprazole) 및 오메프라졸염을 함유하는 새로운 경구용 약제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

오메프라졸은 동물 및 사람에게 있어서 위산 분비를 억제하고 드한 위장장애 증상을 갖기 때문에 위궤양, 위염 및 십이지장궤양을 포함한 소화성궤양 치료에 유용하다.

그러나 시메티딘, 라니티딘같은 히스타민(histamine) $H_2$ 수용체길항제를 대신하는 소화성궤양제도 주목받고 있는 오메프라졸은 일차리 조건하에서는 인정하지만 신성 및 중성조건하에서는 분해변형되기 쉬운 단점이 있다. 이러한 오메

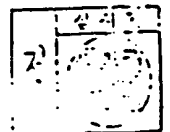
359



프라글론하는 산성화합물에 의해 촉진되며, 습기 및 유기물 등에 의해서도 영향을 받는다. 그러므로 오메프라졸의 바람직한 복용형태는 오메프라졸을 산성 위액으로부터 보호할 수 있도록 장용피로 피복된 형태이어야 한다. 또한 인체 약리학적 연구에 있어서 오메프라졸이 그 거형으로부터 방출되는 속도는 일차적순환에 대한 오메프라졸의 중증수도에 영향을 미칠 수 있음이 발견되었다 [Scand. J. gastroenterology 1985; 20(suppl. 106) 제113-120페이지] 성체내 이동율이 완전한 오메프라졸 제형이라면 소장상부에서 유효성분을 신속히 방출해야 한다.

한국 등록특허 제91-4579호에는 오메프라졸의 제제가 기술되어 있다. 이 제제는 산에 불안정한 오메프라졸과 이를 안정화시키는 알칼리성물질로 이루어진 코아를 형성케한 후 약산성인 장중피로의 직접 또는 간접적촉여 의한 분리를 피하기 위하여 상기의 코아를 비산성 코팅제의 내피층으로 의온후 다시 장용피로 코팅을 하는 과정을 거쳐서 제조된다.

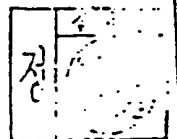
그러나 상기 방법에 의한 오메프라졸 제제는 오메프라졸과 첨가제를 혼합하여 연한, 거립, 구형화, 건조, 입자선별 등의 과정을 거친 후에 펠렛드가 제조되고 이를 다시 내피층으로 1차 코팅하고 그 위에 장용피로 2차 코팅을 하는 등의 복잡한 과정을 거친후 김습에 충전하여야 한다.



따라서 증정도 길뿐만 아니라 작업시간이 길고 건조수 입자선평시 손실이  
많은 (동상 수율이 70~80% 정도) 단점이 있었다.

상기와 같은 문제점들을 해결하기 위하여 본 발명자들은 오메트라콜을 안정  
화시키는 알칼리 반응성분으로서 양성이온(Zwitterion)을 갖는 아미노산을 사  
용하였다. 선행기술인 한국 등록특허 제91-4579호에는 알칼리 반응성분으로 스  
플라이드스제이트가 소량(물비로 오메트라콜에 대해 0.07~0.08% 정도) 쓰이는데  
반하여 본 발명의 아미노산은 상당히 안전한 물질로서 소량 내지는 충분히 과  
량으로 쓰임에 따라 오메트라콜 함유 크어의 신속한 동출과 함께 높은 안정성을  
갖게 하였다.

또한 아미노산은 충분히 과량(물비로 오메트라콜에 대해 15~25% 정도) 사용  
함으로써 크리올질을 비산성물질로 내피층을 이루지 않아도 유효기간동안 충분  
히 안정하였다. 그러나, 오메트라콜을 충분히 과량 사용하지 않았을 때는 내피  
층 하부 입도 강등되던 한편 비산성물질로 내피층 한 두 강등되던 것에 비해  
안정성이 저하되므로 반드시 내피층 한 두 강등되는 리여야만 한다. 따라서 탄  
알중 크팅은 하프톤 기준의 방법(한국 등록특허 제91-4579호)에 비해 제즈증정  
이나 작업시간이 짧고 수율이 높으며(95% 이상).. 안정성도 한국등록특허 제  
91-4579호에 비해 훨씬 뛰어나다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.



본 발명에 의한 오메프라졸 제제의 제조방법은 여러 비율의 염기성 부분을 갖는 아미노산과 오메프라졸을 적당한 처리방법, 예를들어 고체분산법, 스프레이-드라이잉(Spray-Drying) 또는 압축 등을 하여 적당한 부형제, 붕해보조제, 결합제, 필락 제 등과 혼합하여, 정제, 편렛제 및 캡슐제로 만들었다. 여기에 나피롤 하지 않고 장용피 코팅을 하여 제조하였다.

본 발명의 장용피코팅방법은 용제로 유기용매로 사용하는 방법과 물을 사용하는 방법이 있다. 유기용매를 사용할 때에는 오메프라졸이 유기용매에 용해하고 장용피코팅물질 드한 유기용매에 용해하드 서로 접촉 가능성이 높아 작업조건에 따라 안정성이 문제가 될 수 있고, 일반적인 유기용매 코팅법으로는 오메프라졸이 갈변하여 안정성이 저하하는 단점이 있다. 드 오메프라졸이 유기용매에 매우 이동성이어서 단일층 자용피코팅을 시정할 경우 증극이 생겨 코팅이 균일하지 못하여 코팅시간이 장시간 소요될 수 있다. 드 친유용매의 가능성도 낮지않다. 그러나 물을 주제로 사용하는 때에는 오메프라졸이 물에 매우 불용성이므로 코팅 작업시 안정한 작업을 할 수 있고, 유기용매를 사용하는 것보다 안정성이 훨씬 우수하였다.

본 발명에 사용되는 아미노산으로는 염기성부분을 갖는 아미노산으로서 엘-아르기닌, 엘-리신과 그의 칼슘염, 라이도트리신 및 히스티딘 등을 사용하였

다.

본 발명의 목적은 산 타길 중에서 내용성이, 중성 내지 알칼리성 타길 중에서는 신속히 용해되고 장기보관성 안정성이 양호한 오메트라졸의 새로운 제형을 제공하는 것이다.

다음의 실시예로서 본 발명은 상세히 설명되는데, 청구범위가 실시예에 제한되지는 않는다.

실시예 1.

오메트라졸 10g을 1L의 에탄올에 녹이고, 알-아르기닌 100g을 700ml의 정제수에 녹여 두 용액을 혼합하였다. 이 액을 적당한 중압 건조 장치에서 30-32°C의 온도로 충분히 건조하여 오메트라졸과 알-아르기닌의 복합물을 얻었다.

실시예 2.

오메트라졸 10g과 알-아르기닌 100g을 혼합하여, 강타 장치에서 압축 분쇄하여 오메트라졸과 알-아르기닌의 복합물을 얻었다.

실시예 3.

실시예 1 또는 2에서 얻은 복합물로 실시하였다.

Rx. 오메트라졸	20 mg
알-아르기닌	200 mg
라우릴 황산 나트륨	4 mg
디서절정상 셀룰로오스	6 mg

363

13-5

히드록시프로필셀룰로오스 15 mg

활석 5 mg 의

조성비로 혼합하여 중량당 250mg으로 타정하여 경제로 만들었다.

실시예 4.

실시예 1 또는 2에서 얻은 복합물로 실시하였다.

Rx. 옥테트라존 20 mg

엘-아르기닌 200 mg

라우릴 장산 나트륨 4 mg

탄닌물 50 mg

옥수수전분 4 mg

스테아린산 마그네슘 4 mg

조성비로 혼합하여 262mg으로 타정하여 경제로 만들었다.

실시예 5.

실시예 1 또는 2에서 얻은 복합물로 실시하였다.

Rx. 옥테트라존 20 mg

엘-아르기닌 200 mg

라우릴 장산 나트륨 4 mg

옥수수전분 40 mg

스테아린산 마그네슘 1 mg

활석 9 mg

클로이달실리콘디옥사이드 5 mg의

조성비로 혼합하여 중량당 275mg으로 타정하여 경제로 만들었다.

실시예 6

실시예 1 또는 2에서 얻은 복합물로 실시하였다.

364



Rx. 오메프라졸	20 mg
알-아르기닌	200 mg
라우릴 황산 나트륨	4 mg
디세켈정상 셀룰로오스	6 mg
만니톨	10 mg
클로이달실리콘디옥사이드	10 mg의

크성비로 혼합하여 250mg씩 캡슐에 충전하였다.

#### 실시예 7.

실시예 1 드는 2에서 얻은 복합물로 실시하였다.

Rx. 오메프라졸	20 mg
알-아르기닌	200 mg
라우릴 황산 나트륨	4 mg
디세켈정상 셀룰로오스	6 mg
만니톨	10 mg
히드록시 프로필셀룰로오스	15 mg의

크성비로 혼합하여 펠렛을 제조하였다.

#### 실시예 8.

실시예 3에서 제조된 정제의 실시하였다

Rx. 히드록시프로필셀룰로오스 프틸레이트	7 *
세탄올	0.4 *
아세톤	62 *
에탄올	30.6 *의

비율로 혼합하여 강용 코팅액을 제조한 후 실시예 3의 정제를 강용 코팅하였다.

365

13-7

실시예 9

실시예 6에서 제조한 캄솔로 실시하였다.

Rx. 리드옥시프로필메칠셀룰로오스 프탈레이트 7.6 x  
글리세린 지방산 에스테르 0.8 x  
에탄올 45.8 x  
디클로로 에탄 45.8 x의  
비율로 혼합하여 강동 크팅액을 제조한 후 실시예 6의 캄솔을  
강동 크팅하였다.

실시예 10

실시예 4 및 5에서 제조한 정제로 실시하였다.

Rx. 리드옥시프로필메칠셀룰로오스 아세테이트 벡시네이트 10 x  
트리에틸시트레이트 2 x  
활석 3 x  
정제수 84.2 x의  
비율로 혼합하여 강동 크팅액을 제조한 후 실시예 4 및 5의 정제를  
강동 크팅하였다.

실시예 11

Rx. 유드리킷드 L30D 16.5 x  
활석 4 x  
폴리락스 6000 1.6 x  
정제수 79.5 x의  
비율로 혼합하여 강동 크팅액을 제조한 후 실시예 7의 편평을  
강동 크팅하였다.

### 실험예 1

#### 안정성 시험 I

1. 시 료 : 상기 실시예 10에서 제조된 저저분
2. 실험조건 : 30℃온도에서 밀폐된 병에 담아, 3년동안 방치하였다.
3. 실험방법 : 3년후 용기를 열고, HPLC에 의하여 오메프리콜 양을 평가 분석하였다.
4. 결 과 : 본 발명에 의한 저저분의 오메프리콜 함량은 3년후 상기 조건에서 크기치의 96%도 일반적인 저장 기간 동안 충분히 안정하다고 판단된다.

#### 안정성 시험 II

1. 시 료 : 상기 실시예 10에서 제조된 저저분과 한국공고특허 제91-4579호에 의한 시판품
2. 실험조건 : 40℃온도 및 75% 상대습도에서 가봉된 상테르 2개월동안 방치하였다.
3. 실험방법 : 15일마다 용기를 열고, HPLC에 의하여 오메프리콜 양을 평가분석하였다.
4. 결 과  
30 : 40℃ 및 75%의 상대습도에서 가봉한 상테르 2개월동안 보관시킨 후의 아래 두 시료의 비교 안정성

실험 시 료	남아있는 오메프리콜의 양(%)			
	15일	30일	45일	60일
본발명에 의한 저저분	93.3	93.0	91.9	90.9
한국공고특허 제91-4579호에 의한 시판품	77.8	37.3	16.7	5.5

상기 표 1에 명시된 바와같이 본발명에 의한 저저분은 현재 시판중인

저지들보다 훨씬 높은 안정성을 나타낸다는 것을 알 수 있다. 이것은 본발

명의 시로는 저지들이 훨씬 개선된 처방임을 의미한다.

## 실험예 2

### 상동학적 동등성 시험

1. 시 로 : 실시예 10에서 제조된 저지들과 한국공고특허 제91-4579호에 의  
한 시판품
2. 실험조건 : 27~35세인 64~75Kg 사이의 건강한 남자
3. 투여방법 및 관찰 : 으메프라졸로서 40mg을 경구 투여한 후 8시간동안 정맥  
에서 12회 시혈하여 혈장중의 으메프라졸 농도를 HPLC  
로 분석하였다.
4. 실험결과

파라미터 (Parameters)	본발명에 의한 저지들	한국공고특허 제91-4579호에 의한 시판품
최고혈중농도 ( $C_{max}$ (ng/ml))	$973 \pm 463.41$	$528.55 \pm 498.50$
배설상수 $K_{el}$ (hr <sup>-1</sup> )	$0.59 \pm 0.05$	$0.63 \pm 0.22$
흡수상수 $K_a$ (hr <sup>-1</sup> )	$1.08 \pm 0.35$	$0.97 \pm 0.11$
최고혈중농도 도달시간 $T_{max}$ (h)	$1.27 \pm 0.18$	$1.33 \pm 0.28$
AUC (ng.h/ml)	$3902.36 \pm 2827.66$	$3681.60 \pm 2644.90$

상기의 실험결과로부터 알 수 있는 바와같이, 본발명의 저지들과 한국공  
고특허 제91-4579호에 의한 시판품과의 상동학적 동등성은 동일하였다.

### 3. 특허청구의 범위

1. 아미노산과 혼합한 오메트라졸 또는 오메트라졸의 일칼리 염을 함유한 크어  
를 장용피르 피복시키는 것을 특징으로 하는 오메트라졸을 함유하는 경구

제형.

2. 제1항에 있어서,

아미노산이 알-아르기닌, 알-리신과 그의 칼슘염, 하이드로리신 및 히스  
티딘 등 염기성 부분을 가진 아미노산 중 1종 이상으로 이루어진 것을 특징  
으로 하는 경구 제형.

3. 제1항에 있어서,

아미노산이 오메트라졸에 비해 돌비로 15~25의 과량으로 사용되는 것을  
특징으로 하는 경구 제형.

4. 제1항에 있어서,

장용피가 히드록시프로필 베타글루코오스 트라이이드, 셀룰로오스 아세  
테이트 트라이이드, 메틸크릴산/ 메타크릴산 메릴아스테르 공중합체 또는  
폴리비닐 아세테이트 트라이이트로 이루어진 것을 특징으로 하는 경구제형.

369

13-11

5. 제4항에 있어서.

장동피가 물을 동피로 하여 이루어지는 것을 독점으로 하는 청구제형.

6. 제1항에 있어서.

장동피가 가스제를 함유하는 것을 독점으로 하는 청구제형.

출 원 인 : 주식회사 중근당

대 리 인 : 변리사 손 경 한

이 권 희

서 중 원



370

13 - 12

## 요 약 서

본 발명은 사람 및 동물에 있어서 위산 분비를 억제하고 드린 위장세포보호  
효력을 나타내는 오메트라졸의 신규한 경구용 제제에 관한 것으로 아미노산과  
근접한 오메트라졸 또는 오메트라졸의 알칼리 염을 함유한 크어를 장용피로 피  
복시키는 것을 특징으로 하는 오메트라졸을 함유하는 경구 제제에 관한 것이  
다.

출 원 인 : 주식회사 증권당

대 리 인 : 변리사    손    경    한



이    권    희



서    중    원

